

Aus der
Universitätsklinik und Poliklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Prof. Dr. Günter Stüttgen

Zur Beeinflussung des durch Nikotinsäureester bedingten Dermographismus durch Noradrenalin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
A. Farouk S. Beydoun
aus Tripoli / Libanon

1971

Aus der
Universitätsklinik und Poliklinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin
im Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Prof. Dr. Günter Stüttgen

Zur Beeinflussung des durch Nikotinsäureester bedingten Dermographismus durch Noradrenalin

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

A. Farouk S. Beydoun

aus Tripoli / Libanon

Referent: Prof. Dr. med. Günter Stüttgen
Korreferent: Prof. Dr. med. Hans Wolfgang Spier



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 21. Mai 1971

I N H A L T

Seite

I. EINLEITUNG	3
II. URTICARIA FACTITIA	4
III. ÄTIOLOGIE DES DERMOGRAPHISMUS	5
IV. METHODIK UND UNTERSUCHUNGSREIHEN ZUM DERMOGRAPHISMUS	6
ad 1) Die Auslösung des Dermographismus im mit Nikotinsäurebenzylester behandelten Hautfeld (Tabelle I)	
ad 2) Beeinflussung des Dermographismus durch Novadral (Tabelle II)	
ad 3) a) Vergleichende Auswirkung auf den Dermographismus durch lo- kale Applikation von Nikotin- säurebenzylester in Kombinati- on mit Noradrenalin 1 %ig (Tabelle III)	
b) Beeinflussung von Wärmeabgabe und Hauttemperatur der cutanen Nikotinsäurebenzylester-Reaktion durch gleichzeitige lokale Appli- kation von Noradrenalin	
Resultate	
ad 4) Die Beeinflussung der Urticaria factitia als Köbner-Phänomen bei chronischer Urticaria durch Novadral	

V.	UNTERSUCHUNGEN ZUR MEDIKAMENTÖSEN TERRAINÄNDERUNG DES HAUTFELDES BEI DERMOGRAPHISMUS	13
	ad 1) Urtikarielle Reaktion auf den Histaminliberator 48/80 in dem mit Nikotinsäurebenzyl- ester behandelten Hautfeld	
	ad 2) Die Beeinflussung des durch Nikotinsäurebenzylester pro- vozierten Dermographismus durch Aspirin	
VI.	KASUISTISCHE EINZELBEOBACHTUNG	15
VII.	ZUSAMMENFASSUNG	17
	TABELLEN	I - IV
	ABBILDUNGEN	1 - 9
	LITERATURVERZEICHNIS	I - IV

I. EINLEITUNG

Die Urticaria ist gekennzeichnet durch einen Efflorescenzentyp, der im Prinzip trotz Variation in Größe und Farbe recht gleichartig ist.

Die Pathogenese der urtikariellen Reaktion kann allergischer Natur sein, sicherlich aber auch nicht allergischen Vorgängen entspringen. Dazwischen liegt ein weites Feld fragmentarischer Hinweise für eine Allergie, für direkte Histaminfreisetzung und schließlich für eine Kininbildung mit histaminartiger Wirkung. Morphologisch stellt die urtikarielle Reaktion eine episodenhafte Quaddelentwicklung von porzellanähnlicher Farbe mit umgebendem Erythem dar. Histologisch liegt ein Ödem im oberen Corium vor, das durch eine mäßige perivaskuläre Infiltration und Quellung der Gefäßwände gekennzeichnet ist. Blasenbildungen zusätzlich zur Quaddel können Ausdruck eines besonders intensiven Flüssigkeitsaustritts aus den Gefäßen sein. Der Blasentyp ist dann subepidermaler Art.

Die Gliederung urtikarieller Reaktionen nach klinischen Gesichtspunkten in der Aufschlüsselung nach exogener und endogener Auslösung unterstreicht die überraschende Vielfalt auslösender Reize (s. Abbildungen 1, 2).

II. URTICARIA FACTITIA

Während bei der Urticaria pigmentosa die Vermehrung der Mastzellen das besondere Charakteristikum neben einer Melaninbildung ist, stellt die Urticaria factitia ebenfalls eine Besonderheit dar, die durch Art der Auslösung und nicht durch histologisch faßbare Charakterisierung eines präformierten Hautterrains gekennzeichnet ist.

Zu unterscheiden ist die Urticaria factitia einmal in die idiopathische Form, zum andern in ein Begleitsymptom vom Typ des isomorphen Reizeffektes bei vorliegender Urticaria und weiterhin als Terrainsymptom bei einer lokalen Erythemprovokation durch Nikotinsäureester. Diese letztere Entwicklung einer urtikariellen Reaktion auf einen Strichreiz in durch ein Erythem charakterisierten Hautfeld ist allerdings weniger als Urticaria factitia sondern mehr als Dermographismus zu bezeichnen. Der Juckreiz - ein konstantes Zeichen bei Entwicklung einer Urticaria factitia - fehlt bei dieser Form des Dermographismus. Auf diese Tatsachen hat ILLIG in eingehenden Studien besonders hingewiesen.

Die idiopathische Urticaria factitia ist in eine Früh- und Spätform zu unterscheiden. Letztere tritt Stunden nach dem Strichreiz auf. Bei der idiopathischen Urticaria factitia steht pharmakanalytisch Histamin als Wirksubstanz im Vordergrund und dementsprechend ist durch Lokalbehandlung der Haut mit Antihistaminsalben die urtikarielle Reaktion wesentlich zu mindern. Demgegenüber tritt Histamin offenbar bei dem Dermographismus, der durch Nikotinsäureesterbehandlung der Haut zu provozieren ist, in den Hintergrund.

III. ÄTIOLOGIE DES DERMOGRAPHISMUS

WINKELMANN und Mitarbeiter machten 1965 darauf aufmerksam, daß bei Probanden, die ein deutliches Erythem auf Nikotinsäureester zeigen, ein Dermographismus ausgelöst werden kann, der bis 96 Stunden nach Applikation der Nicotinsäureverbindungen andauert. Die durch Nikotinsäure ausgelöste Erythemform stellt damit eine Besonderheit dar, da andere artifiziell ausgelöste Erytheme, wie die nach Ultraviolett-Bestrahlung eine derartige Entwicklung eines Dermographismus vermissen lassen.

WINKELMANN konnte ferner nachweisen, daß dieser durch Nikotinsäureester induzierte Dermographismus nicht durch Cortison oder Antihistamine verhindert werden kann. Auch eine vorhergehende Behandlung des Hautareals - welches später mit Nikotinsäureester behandelt wurde - mit dem Histaminliberator 48/80 bringt keine Einschränkung des Dermographismus.

Die biochemischen bzw. pharmakologischen Untersuchungen von WINKELMANN machten die Freisetzung von Kininen bei der Entwicklung der Nikotinsäureester-Erytheme und des Dermographismus wahrscheinlich. Histamin wurde nicht in vermehrtem Maße nachgewiesen.

Bei zwei Patienten konnte WINKELMANN durch Injektion von 0,3 ml Adrenalin in der Verdünnung 1:1000 die Entwicklung eines Dermographismus verhindern. Die von WINKELMANN erzielten Ergebnisse erschienen uns wichtig genug, um zunächst die Ergebnisse an einem größeren Patientengut systematisch nachzuprüfen.

IV. METHODIK UND UNTERSUCHUNGSREIHEN ZUM DERMOGRAPHISMUS

Die Auslösung des Dermographismus wurde mit einem kegelförmig stumpf auslaufenden Kunststoffstab vorgenommen, der mit einem Gewicht von 200 g belastet war.

Die Versuchsreihen waren folgende:

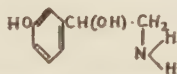
1. Auslösung eines Dermographismus durch lokale Anwendung von Nikotinsäurebenzylester-Salbe 5 %ig bei einem gemischten Patientengut. Die Kontrollseite wurde mit Eucerinsalbe vorbehandelt.
2. Beeinflussung der Entwicklung eines Dermographismus durch Nikotinsäurebenzylester durch vorangehende Applikation eines funktionell dem Noradrenalin äquivalenten Präparats, dem Novadral. Nach Auslösung des Dermographismus nochmalige Injektion von 10 mg Novadral in wässriger Lösung und vier Stunden später Prüfung des Dermographismus in einem neuen mit Nikotinsäurebenzylester behandelten Hautfeld.
3. Der Vergleich der Intensität des Dermographismus in einem Hautfeld, das mit Nikotinsäurebenzylester-Salbe 5 %ig vorbehandelt war im Vergleich mit einem Hautareal der kontralateralen Hautseite, welches mit Nikotinsäurebenzylester-Salbe 5 %ig + 1 % Noradrenalin in einer mit 1 % Dithionit stabilisierten Eucerin cum aqua-Salbe (pH 7,0) behandelt wurde.
Diese Untersuchungsserien unterteilten sich
 - a) in klinische Beobachtung des Verhaltens des Dermographismus,
 - b) in einer Erfassung der Hauttemperatur, Wärmeabgabe und Infrarotabstrahlung in dem so behandelten Hautgebiet.

ad 1) Die Auslösung des Dermographismus im mit
Nikotinsäurebenzylester behandelten Hautfeld

10 Patienten wurden abends um 20.00 Uhr auf der rechten Rückenseite mit 5 %iger Nikotinsäurebenzylester-Salbe behandelt und die linke Seite lediglich mit der Salbengrundlage. Unter Beachtung der Reaktionsstärke, die in verschiedene Stufen (1 - 3) aufgezeichnet war, konnte festgestellt werden, daß auf der mit Eucerin behandelten Kontrollseite die Punktzahl 8 erzielt wurde, während auf der mit Nikotinsäurebenzylester behandelten Seite die Punktzahl 20 erzielbar war.

Von 10 Patienten zeigten 8 eine wesentlich stärkere Reaktion auf Auslösung des Dermographismus. Entwicklung der Urticaria factitia war in 10 Minuten nach Auslösung des Strichreizes deutlich (s. Tabelle I).

ad 2) Beeinflussung des Dermographismus durch
Novadral



Novadral (Nor-phenylephrin)

Diese Untersuchungsreihe zog sich über mehrere Tage hin (s. Tabelle II). Zunächst wurde am ersten Tag um 18.00 Uhr das rechte Schulterblatt mit 5 %iger Nikotinsäurebenzylester-Salbe behandelt. Am zweiten Tag wurde um 14.00 Uhr der Ausfall der Reaktion auf einen Strichreiz von 200 g gegenüber der linken Schulterblattseite, die lediglich mit Eucerin vorbehandelt war, geprüft. Um 17.00 Uhr am zweiten Tag wurde nun das linke Schulterblatt mit 5 %iger Nikotinsäurebenzylester-Salbe eingegeben und um 18.00 Uhr 10 mg

Depotnovadral intragluteal injiziert.

Am dritten Tag wurde um 9.00 Uhr morgens, also nach weiteren 16 Stunden, die Stärke des Dermographismus auf beiden Seiten rechts und links bestimmt und eine Stunde danach, um 10.00 Uhr, nochmals 10 mg Depotnovadral gegeben und um 14.00 Uhr die Stärke des Dermographismus in dem neuen mit Nikotinsäurebenzylester behandelten Feld nochmals kontrolliert. Die Ergebnisse sind in der Tabelle II wiedergegeben. Es zeigte sich, daß bei der rechts/links Kontrolle nach 20 Stunden nach der ersten Anwendung von Nikotinsäurebenzylester die Punktzahl auf dem mit Nikotinsäure behandelten Feld die Punktzahl 18 erreicht wurde.

Am dritten Tag nach der am vorherigen Nachmittag applizierten Nikotinsäurebenzylester-Salbe gemeinsam mit einer Novadral-Injektion i.m. erwies sich, daß in dem nunmehr neuen Feld mit Nikotinsäurebenzylester die Punktzahl 21 war, während in dem mit Nikotinsäurebenzylester behandelten Feld, welches am ersten Tag ausgemessen wurde, die Punktzahl 12 war.

Nach nunmehriger neuerlicher Injektion von 10 mg Novadral Depot zeigte sich in dem mit Nikotinsäurebenzylester vorbehandelten Hautfeld, welches 21 Punkte aufwies, 4 Stunden nach der zweiten Injektion von Novadral Depot die Punktzahl 11, während in dem alten am ersten Tag mit Nikotinsäurebenzylester 5 %ig behandelten Feld die Punktzahl 4 vorlag.

Daraus folgt, daß unter einer intramuskulären Injektion von Novadral 10 mg in Depotform der Dermographismus bei gleichzeitiger Applikation des Katecholamins gemindert wird.

Durch weitere Injektionen von Novadral wurde eine weitere Abnahme des Dermographismus erzielt, der unter der Hautreaktionsstärke lag, die vor Beginn des Versuches in den Kontrollen festzustellen war.

Damit ist eindeutig zu belegen, daß durch Katecholamine vom Noradrenalin-Typ in der angegebenen Dosierung und Form der Dermographismus zu blockieren ist (s. Tabelle II).

ad 3) a) Vergleichende Auswirkung auf den Dermographismus durch lokale Applikation von Nikotinsäurebenzylester in Kombination mit Noradrenalin 1 %ig

Bei 21 Patienten wurde auf der linken Seite Nikotinsäurebenzylester-Salbe 5 %ig + 1 % Dithionit aufgetragen und auf der rechten Seite Nikotinsäurebenzylester mit 1 % Noradrenalin + 1 % Dithionit verwendet (s. Tabelle III).

Es wurden solche Patienten ausgesucht, die eine deutliche Entwicklung eines Dermographismus auf Nikotinsäurebenzylester zeigten. Dabei wurde ein Hinweis dafür gefunden, daß der Dermographismus in dem mit Nikotinsäurebenzylester-Salbe in Kombination mit Noradrenalin behandelten Feld (8 / 21) schwächer ausfiel; doch ist dieses Phänomen keineswegs einheitlich.

Bei 3 von 21 Patienten konnten wir eine "Inverse Reaktion" beobachten, bei der auf der ohne Adrenalinzusatz behandelten Seite fast kein Dermographismus sich entwickelte, während unter zusätzlichem Noradrenalin sich eine sehr intensive urtikarielle Reaktion auf den Strichreiz entwickelte. Bei der Hälfte (10 / 21) war kein wesentlicher Unterschied wahrzunehmen (s. Tabelle III).

ad 3) b) Beeinflussung von Wärmeabgabe und Hauttemperatur der cutanen Nikotinsäurebenzylester-Reaktion durch gleichzeitige lokale Applikation von Noradrenalin

Aufgrund der Tatsache, daß diese Ergebnisse etwas undurchsichtig und schwer interpretierbar waren, wurde nunmehr mittels physikalischer Messungen der Wärmeabgabe und der Hauttemperatur untersucht, ob eine unterschiedliche Reaktion auf epicutane Applikation der beiden Salben zu objektivieren war.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden in einem klimatisierten Raum vorgenommen.

1. Geprüft wurde zuerst die Hauttemperatur mit dem Temperaturmeßgerät Elab (s. Abbildung 3).
2. Die Wärmeabgabe der Haut wurde ebenfalls mit der gleichen Apparatur gemessen, und zwar in der Form, daß einem Thermoelement Kupferplättchen aufgeklebt wurden, deren Wärmeaufnahme pro Zeiteinheit bestimmt wurde. Damit wird die momentane Wärmekapazität der Haut (cal pro Min.) erfaßt. Diese ist der Durchblutung der Hautgefäße direkt proportional (s. Abbildung 4).

3. Schließlich wurde die Wärmeabstrahlung der Haut mit dem Infrarotvolumeter erfaßt. Mit diesem Apparat wird die Infrarotstrahlung kontaktlos aufgefangen und über einen Verstärker aufgezeigt. Der prozentuale Anteil, bezogen auf die Hautschichttiefe, wurde durch Eichung vorher bestimmt (s. Abb. 5).

Resultate

Es zeigte sich, daß besonders die Wärmeabgabe in der Lage war, Unterschiede zwischen der mit Nikotinsäurebenzylester und der mit zusätzlich Noradrenalin versehenen Salbe nach Erythementwicklung zu erfassen. Durch Noradrenalinzusatz wird sowohl die Wärmeabgabe, die Hauttemperatur als auch die Infrarotabstrahlung - diese aber am geringsten - vermindert. Damit wäre ein weiterer Hinweis gegeben, daß die Minderung des Dermographismus durch dem Nikotinsäurebenzylester zugesetzten Noradrenalin in der Tat auf einer Permeation des Noradrenalins beruht.

Die inversen Reaktionen müssen als reaktive Nachschwankung, also nach einer Vasokonstriktion und einer damit verbundenen reaktiven Hyperämie wohl erklärt werden.

Andere Möglichkeiten, die auf Metaboliten des aufgelegten Noradrenalins beruhen, sind allerdings nicht sicher auszuschließen.

ad 4) Die Beeinflussung der Urticaria factitia als
Köbner-Phänomen bei chronischer Urticaria
durch Novadral

Bei dem Patienten O. lag eine chronische Urticaria vor, zu der sich eine eindeutige Auslösung einer Urticaria factitia im Sinne eines Köbner-Phänomens darstellen ließ. In Abhängigkeit von dem Zeitabstand nach intramuskulärer Verabreichung von 10 mg Depot-Novadral konnte beobachtet werden, daß mit wachsendem Zeitabstand von der Injektion bis zu einem Zeitpunkt von 1 Stunde ab 15 Minuten nach der Injektion sich die urtikarielle Reaktion auf den Strichreiz, also die Urticaria factitia als Köbner-Phänomen, eindeutig verminderte (s. Abbildung 9).

Der Dermographismus konnte bei weiteren zwei Probanden mit einer chronischen Urticaria unter Novadral Depot in gleicher Weise wie bei dem Patienten O. bestätigt werden.

Bei subcutaner Infiltrierung des Erythemfeldes auf Nikotinsäurebenzylester-Salbe stellte sich einmal eine sichere Hemmung der urtikariellen Reaktion auf den Strichreiz ein, als auch eine wesentliche Abschwächung des Dermographismus als Köbner-Phänomen (Urticaria factitia) im unbehandelten Hautfeld.

V. UNTERSUCHUNGEN ZUR MEDIKAMENTÖSEN TERRAINÄNDERUNG
DES HAUTFELDES BEI DERMOPHISMUS

ad 1) Urtikarielle Reaktion auf den Histamin-
liberator 48/80 in dem mit Nikotinsäu-
rebenzylester behandelten Hautfeld

In diesem Zusammenhang erschien es uns lohnenswert zu prüfen, wie sich die urtikarielle Reaktion auf den Histaminliberator 48/80 bei intracutaner Applikation in die menschliche Haut nach vorheriger Behandlung des Hautareals mit Nikotinsäurebenzylester verhielt. Zu diesem Zwecke wurden zwei Stunden nach Anwendung der Nikotinsäurebenzylester-Salbe in das entsprechende vorbehandelte Hautfeld und in die mit Eucerin behandelte Kontrollseite 50 gamma des Histaminliberators 48/80 injiziert (s. Abbildung 6).

Die Ergebnisse waren geringer eindeutig und einheitlich. Bei beiden behandelten Patienten konnte unter Beachtung der verschieden vorbehandelten Hautfelder beobachtet werden, daß der Histaminliberator 48/80 injiziert in ein durch Nikotinsäurebenzylester hervorgerufenen Erythemfeld eine flächige, weniger erhabene urtikarielle Reaktion auftrat, während auf der Kontrollseite - also auf der mit Eucerin behandelten Seite - sich die übliche, prominente urtikarielle Quaddel geringerer Flächenausdehnung aber deutlicher Erhabenheit entwickelte.

Diese Untersuchungen unterstützen die Ansicht von WINKELMANN, daß offenbar der Dermographismus im Nikotinsäurebenzylester vorbehandelten Feld mehr auf andere Substanzen zu beziehen ist als auf eine Histaminfreisetzung. In beiden Hautfeldern trat eine urtikarielle Reaktion auf, die lediglich in der For-

mation der Quaddel sich unterschied, die auf Veränderungen der Strombahn zurückzuführen sein dürfte.

ad 2) Die Beeinflussung des durch Nikotinsäurebenzylester provozierten Dermographismus durch Aspirin

WINKELMANN fand, daß durch vorhergehende Gabe von Aspirin, und zwar in einer Dosis von 0,6 g pro Tag, eine deutliche Minderung des durch Nikotinsäurebenzylester-Salbe provozierten Erythems und danach induzierten Dermographismus auftrat.

Wir haben diese Untersuchungen an 6 Patienten nach dem Prinzip der Versuchsserie 2 in der Form kontrolliert, daß wir zunächst die Stärke des Dermographismus der linken Kontrollseite gegen die rechte Nikotinsäurebenzylester-Seite am ersten Tag maßen und danach pro Tag 1 g Aspirin verabreichten. Am vierten Tag wurde die Reaktion auf Nikotinsäurebenzylester auf der linken Seite geprüft und nunmehr die nicht nochmals behandelte rechte Seite als Kontrolle verwandt.

Bezogen auf unser Punktsystem zeigte sich vor Aspirin-Gabe eine Verstärkung des Dermographismus etwa um 30 % gegenüber der Kontrolle. Nach viertägiger Applikation von Aspirin war ein derartiger Unterschied verwischt, und auf der mit Nikotinsäurebenzylester behandelten Seite war lediglich eine Zunahme der Intensität des Dermographismus um einen geringeren Grad festzustellen. Damit hätten wir im Prinzip eine Bestätigung der Befunde von WINKELMANN, die unter Aspirin eine Minderung des Dermographismus auf Nikotinsäurebenzylester feststellten und die diese Hemmung des Dermographismus auf eine Hemmung der Kininbildung durch Aspirin bezogen (s. Tabelle IV).

VI. KASUISTISCHE EINZELBEOBACHTUNG

Der Patient Z. mit einer Urticaria factitia vom Typ des Köbner-Phänomens bei spontaner chronischer Urticaria unter Applikation von Nikotinsäurebenzylester-Salbe zeigte eine starke urtikarielle Reaktion, die sich großflächig auf den Schulterblättern entwickelte (s. Abbilung 7 a und b).

Nach intramuskulärer Applikation von Novadral entwickelte sich eine disseminierte Eruption von Quaddeln bis zur Handflächengröße unter deutlicher scharfer Aussparung der vorher mit Nikotinsäurebenzylester lokal reagierenden Hautstelle. Die in den nächsten Tagen durchgeführten intracutanen und subcutanen Injektionen von Noradrenalin zeigten keine Überempfindlichkeit auf Novadral, sondern bei subcutaner Injektion eines urtikariellen Feldes mit Novadral eine Abblassung der durch Strichreiz provozierten Urticaria factitia (s. Abbildung 8 a und b).

Es darf daraus geschlossen werden, daß unter einer lokalen Applikation von Nikotinsäurebenzylester eine Substanz das Hautterrain so verändert, daß die Neigung zur spontanen urtikariellen Eruption in diesem Hautfeld ausgeprägt wird. Da diese urtikarielle Reaktion unter bzw. nach Noradrenalin erfolgte, und zwar in einem Zeitabstand von etwa 10 Stunden, darf angenommen werden, daß Noradrenalin zu einer reaktiven Veränderung der terminalen Strombahn der Haut in der Form führte, daß nunmehr ein auslösendes Agens in verstärktem Maße zur Wirkung kam. Dieses auslösende Agens darf als die Substanz bezeichnet werden,

die zur Unterhaltung der chronischen Urticaria führte. Diese Beobachtung erinnert an die Erschöpfung der Reaktivität der Haut auf histaminliberierende Reize, wenn ein entsprechendes Hautgebiet vorher in seinem Histamingehalt gemindert wurde. So kann z. B. eine urtikarielle Reaktion vom Soforttyp im Bereiche eines mit einem Histaminliberator vorbehandelten Hautfeld nur in schwächerem Maße zur Ausprägung kommen. Da unsere vorhergehenden Untersuchungen klinisch-experimenteller Art allerdings keinen Hinweis dafür boten, daß unter Nikotinsäurebenzylester es zu einer Freisetzung von Histamin kam, müssen wir rückblickend schliessen, daß durch Nikotinsäurebenzylester auch eine Verarmung an anderen Substanzen erfolgt, die in der Lage sind, eine chronische Urticaria zu unterhalten.

Vasomotorische Reize, bedingt durch Noradrenalin, können in der Nachphase der reaktiven Mehrdurchblutung offenbar verstärkt zur Wirkung kommen.

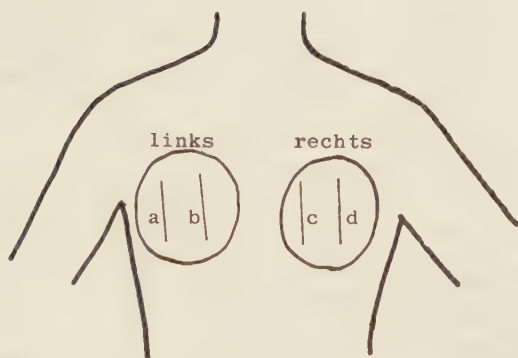
VII. ZUSAMMENFASSUNG

Durch epicutane Auftragung einer Nikotinsäurebenzylester-Salbe (5 %ig) wird die Bereitschaft der Haut zu einem urtikariellen Dermographismus induziert, der bis 96 Stunden nach der Applikation dieser Salbe auftritt. Durch Injektionen eines funktionell dem Noradrenalin entsprechenden Medikamentes (Novadral) kann das Ausmaß dieses urtikariellen Dermographismus gemindert werden.

Bei Inkorporation von Noradrenalin in eine Nikotinsäurebenzylester-Salbe wird durch physikalische Messungen zwar das Ausmaß der Hauttemperatur, Wärmeabgabe und der Infrarotabstrahlung gemindert, jedoch keine einheitliche Veränderung des Dermographismus erzielt. Ein solcher Noradrenalinzusatz kann im Einzelfall zur Verstärkung des Dermographismus führen. Als Erklärung hierzu wird eine reaktive Gegenregulierung nach Sistieren des Noradrenalin-effektes angenommen. Im Anschluß an experimentelle Arbeiten amerikanischer Autoren, die unter Anwendung von Nikotinsäurebenzylester-Salben eine Bildung von Kinin beobachteten, konnte durch orale Belastung mit Aspirin, einem Hemmer der Kininbildung, in der Tat eine Abschwächung des durch lokale Applikation von Nikotinsäurebenzylester induzierten urtikariellen Dermographismus beobachtet werden.

Die intracutane Injektion des Histaminliberators 48/80 in die mit Nikotinsäurebenzylester vorbehandelte Haut ließ keinen Hinweis darüber zu, daß durch eine Vorbehandlung mit diesem Nikotinsäurebenzylester eine Histaminverarmung auftritt.

Die klinische Beobachtung eines Patientengutes mit chronischer Urticaria unter Applikation mit Noradrenalin subcutan ließ einen sicheren Einfluß von Noradrenalin auf die Entwicklung einer chronischen Urticaria vermissen. Doch zeigte sich bei einem dieser Probanden eine Minderung des Dermographismus, der auf einem isomorphen Reizeffekt (ILLIG) beruht.



a, b, c, d: Bezeichnung für die Lokalisation
der Strichreize des durch ein
Gewicht von 200 g verursachten
Dermographismus

Tabelle I

Probanden zwischen 25 und 70 Jahre alt	Diagnosen	Reaktionsstärke	
		linke Seite	rechte Seite
		Eucerin	mit 5%iger Nikotinsäure- benzylester behandelt
I	Phimose	1	3
II	Ulcer	2	2
III	Psoriasis	1	2
IV	Ulcer	(1)	2
V	Durchblutungs- störungen	(1)	3
VI	Ulcer	1	3
VII	Erythrodermie	0	0
VIII	Psoriasis	0	1
IX	Ulcer	0	2
X	Ulcer	2	2
Summation der Reaktionsstärken		8	20

Erklärung:

- 0 = keine Reaktion
- 1 = schwache Reaktion
- 2 = mittelstarke Reaktion
- 3 = starke Reaktion
- (1) = angedeutete schwache Reaktion

Versuchsanordnung

(zur Tabelle II)

1. Tag	18.00 Uhr	<u>rechtes</u> Schulterblatt Auftragen von Nikotinsäureben- zylester-Salbe 5 %ig - c, d - <u>linkes</u> Schulterblatt Auftragen von Eucerin - a, b -
2. Tag	14.00 Uhr	Prüfung des Dermographismus 20 Stunden nach Salbenauf- tragung mittels mechanischer Reizwirkung mit Hilfe eines Gewichtes von 200 g sowohl links (a,b) wie rechts (c,d).
	17.00 Uhr	<u>linkes</u> Schulterblatt Auftragen von Nikotinsäureben- zylester-Salbe 5 %ig - a, b - <u>rechtes</u> Schulterblatt Auftragen von Eucerin - c, d -
	18.00 Uhr	1 ccm Depot Novadral i.m. zum 1. Mal
3. Tag	9.00 Uhr	Prüfung des Dermographismus nach demselben Verfahren wie oben
	10.00 Uhr	1 ccm Depot Novadral i.m. zum 2. Mal
	14.00 Uhr	Prüfung des Dermographismus nach demselben Verfahren wie oben

Tabelle II

Probanden zwischen 25 und 70 Jahren	Diagnosen	Auftragung am 1. Tag um 18.00 Uhr				Auftragung am 2. Tag um 17.00 Uhr				Auftragung am 3. Tag um 10.00 Uhr			
		linke Seite		rechte Seite		linke Seite		rechte Seite		linke Seite		rechte Seite	
		Eucerin		Nikotinsäureben- zylester 5 %ig		Nikotinsäureben- zylester 5 %ig		Eucerin		Depot Novadral i.m. loca		Depot Novadral i.m. loca	
		Reaktionsstärke auf Dermographismus abgelesen am 2. Tag um 14.00 Uhr		Reaktionsstärke auf Dermographismus abgelesen am 2. Tag um 14.00 Uhr		Reaktionsstärke auf Dermographismus abgelesen am 3. Tag um 9.00 Uhr		Reaktionsstärke auf Dermographismus abgelesen am 3. Tag um 9.00 Uhr		Reaktionsstärke auf Dermographismus abgelesen am 3. Tag um 14.00 Uhr		Reaktionsstärke auf Dermographismus abgelesen am 3. Tag um 14.00 Uhr	
		a	b	c	d	a	b	c	d	a	b	c	d
I	Phlebose	1	1	3	3	2	2	1	1	2	1	1	1
II	Ulcera	2	2	2	2	1	2	1	0	1	0	0	0
III	Psoriasis	1	1	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0
IV	Ulcera	1	1	1	2	1	1	1	0	1	1	0	0
V	Durchblutungsstörung.	1	1	3	3	2	2	2	1	1	1	0	0
VI	Ulcera	1	2	3	2	1	1	1	0	0	0	1	0
VII	Erythrodermie	nicht verwertbar				nicht verwertbar				nicht verwertbar			
VIII	Psoriasis	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IX	Ulcera	0	0	2	2	1	2	1	1	1	1	0	0
X	Ulcera	1	2	1	2	1	1	1	1	1	0	0	1
Summation der Reaktionsstärken		18				21				11			
		36				12				4			

Tabelle III

Probanden Diagnosen		Reaktionsstärke	
		linke Seite	rechte Seite
		behandelt mit Nikotinsäurebenzyl- ester 5 %ig und Noradrenalin 1 %ig	behandelt mit Nikotinsäurebenzyl- ester 5 %ig
I	Lues I, II	2	3
II	Ulcus cruris	3	2
III	M. Bowen	2	2
IV	Lues II	3	2
V	Psoriasis	1	1
VI	Ulcus	2	1
VII	Neurodermitis	1	1
VIII	Zustand nach Rö.-Bestrahlg.	1	1
IX	traumat. Ulcus	3	3
X	Lues II	2	3
XI	Ulcus	1	2
XII	Ulcus	1	2
XIII	Dermatomyositis	1	2
XIV	Ekzem	3	3
XV	Ulcus	2	2
XVI	Ulcus	2	2
XVII	Kontaktekzem	1	1
XVIII	Erythrodermie	1	1
XIX	Ulcus	2	2
XX	Ulcus	1	2
XXI	Lues	1	2

Summation der
Reaktionsstärken 36

40

Erklärung: siehe Tabelle I

Versuchsanordnung

(zur Tabelle IV)

Dauer der Versuchsreihe: 4 Tage

1. Tag

linkes Schulterblatt

Auftragen von Eucerin

rechtes Schulterblatt

Auftragen von Nikotinsäurebenzyl-
ester-Salbe 5 %ig

Prüfung des Dermographismus
auf beiden Schulterblättern
mittels mechanischer Reiz-
wirkung mit Hilfe eines Ge-
wichtes von 200 g nach 10,
20, 30 und 60 Minuten.

1.-4. Tag

1 Tablette Aspirin pro die

4. Tag

Prüfung des Dermographismus
(wie am 1. Tag)

Tabelle II
 Beeinflussung des durch Nikotinäurebenzylester provozierten Dermoglyphismus mit Aspirin

Probanden zwischen 80 + 100.	1. Tag		4. Tag	
	Eucerin linke Seite		nach Verabreichung von Aspirin (4 Tage lang 1 Tablette/die)	
	Nikotinäurebenzylester 5 %ig rechte Seite		(linke Seite/Eucerin)	
	nach 10' nach 20' nach 30' nach 60'		nach 10' nach 20' nach 30' nach 60'	
	a b a b a b a b	c d c d c d c d	links rechts links rechts	nach 30' rechts links rechts
	a b a b a b a b	c d c d c d c d	a b c d a b c d	a b c d a b c d
I Zoster	1 1 1 1 1 1 1 1	2 2 3 2 3 2 2 2	2 1 1 1 2 1 1 1	1 1 1 1 1 1 1 1
II Ulcus	3 3 3 3 3 2 3 2	2 3 3 3 3 3 3 3	3 2 3 3 2 2 3 2	2 2 2 2 1 0 1 0
III Durchblutungsstörungen	2 2 2 2 2 1 2 1	3 2 3 2 3 2 2 2	2 2 2 2 2 2 2 1	2 2 2 1 2 1 1 1
IV arterielle Durchblutungsstörungen	2 2 2 1 2 1 1 1	2 2 2 2 2 3 2 3	2 2 2 1 2 1 2 1	2 1 2 1 1 1 1 1
V Psoriasis	2 2 2 1 2 1 1 1	3 2 3 3 3 3 2 3	2 2 2 2 2 2 2 1	2 2 1 1 2 1 1 1
VI Verbrennungen	1 2 1 2 1 2 1 2	2 2 2 3 2 3 2 3	2 3 2 3 2 3 1 2	2 2 2 3 2 2 2 2
Summation der Reaktionsstärken	80		119	
	25 24 23 19 21 19 15 13 + + + + + + + 48 43 36 32		75 Summe der re. Seite + 84	

URTICARIA

klinische Einteilung der provozierbaren Formen

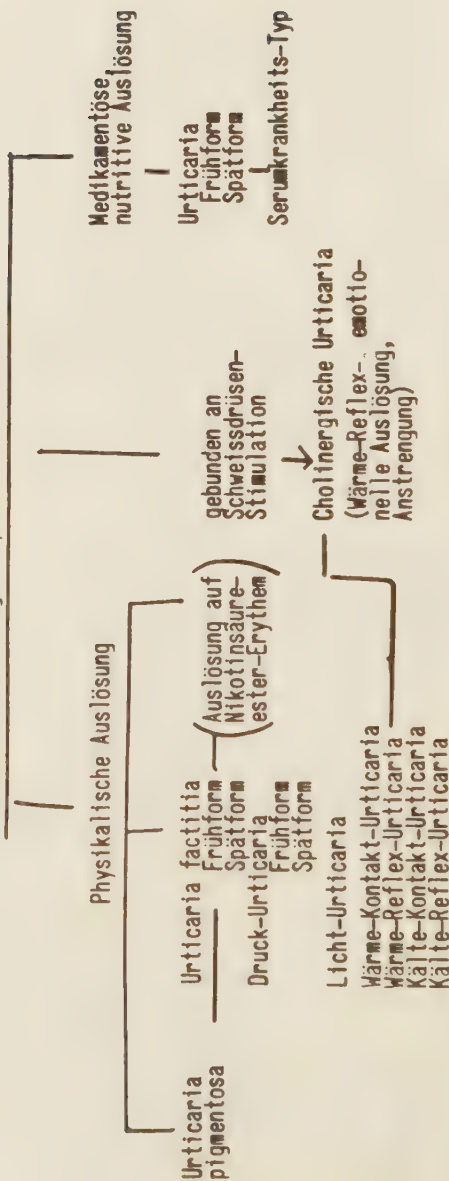
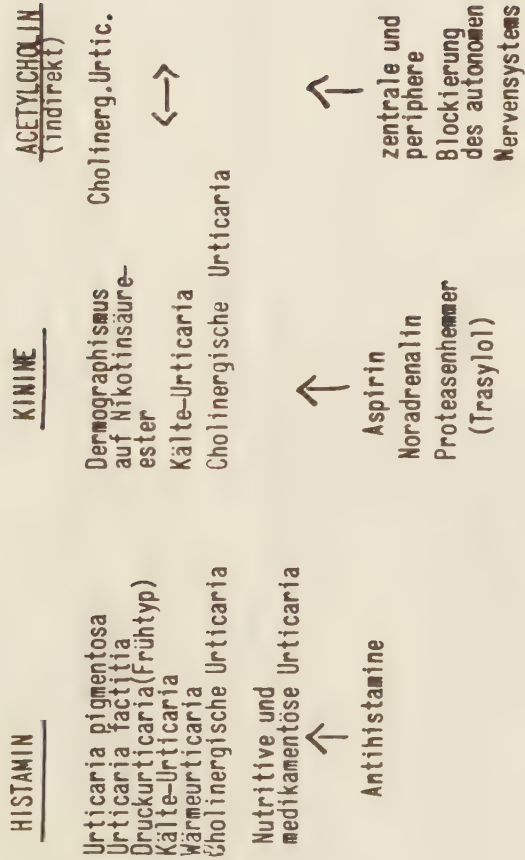


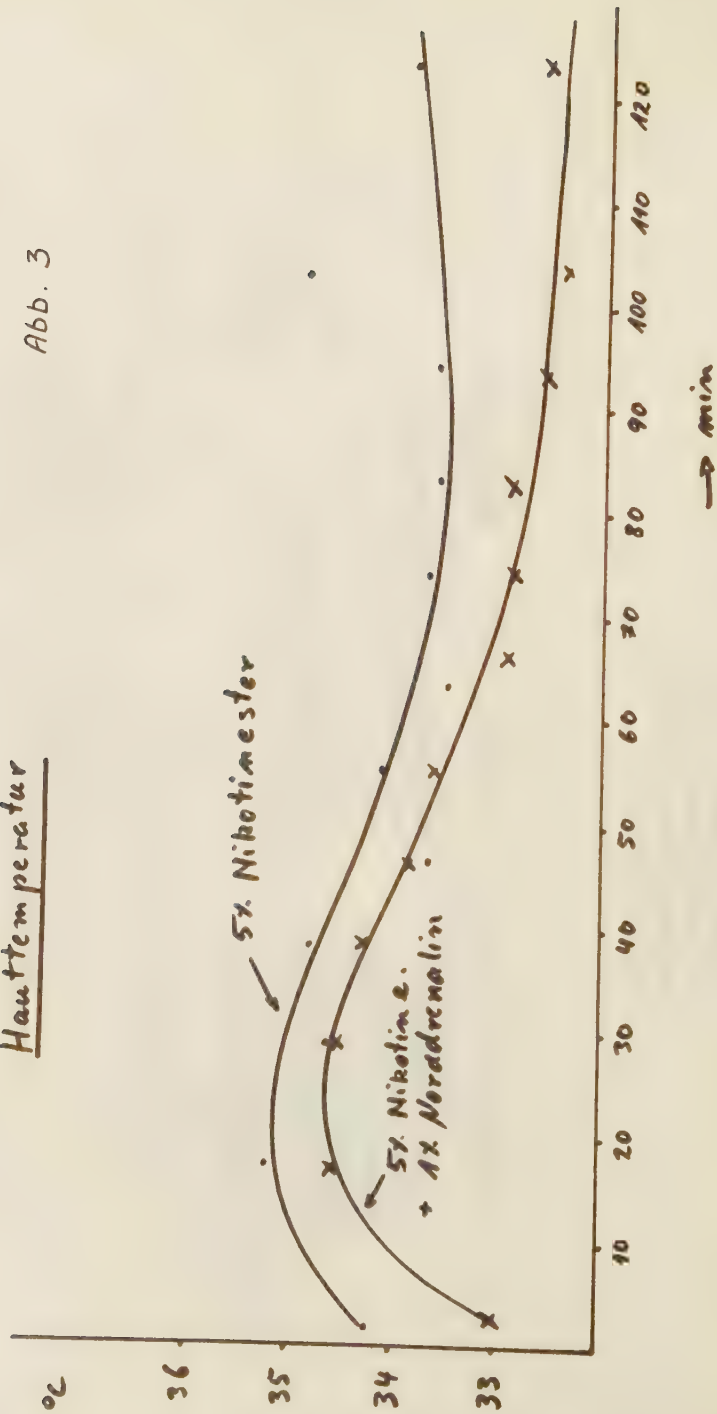
Abb. 7

Endogen wirksame Substanzen bei verschiedenen Urticariaformen und deren medikamentöse Beeinflussung.



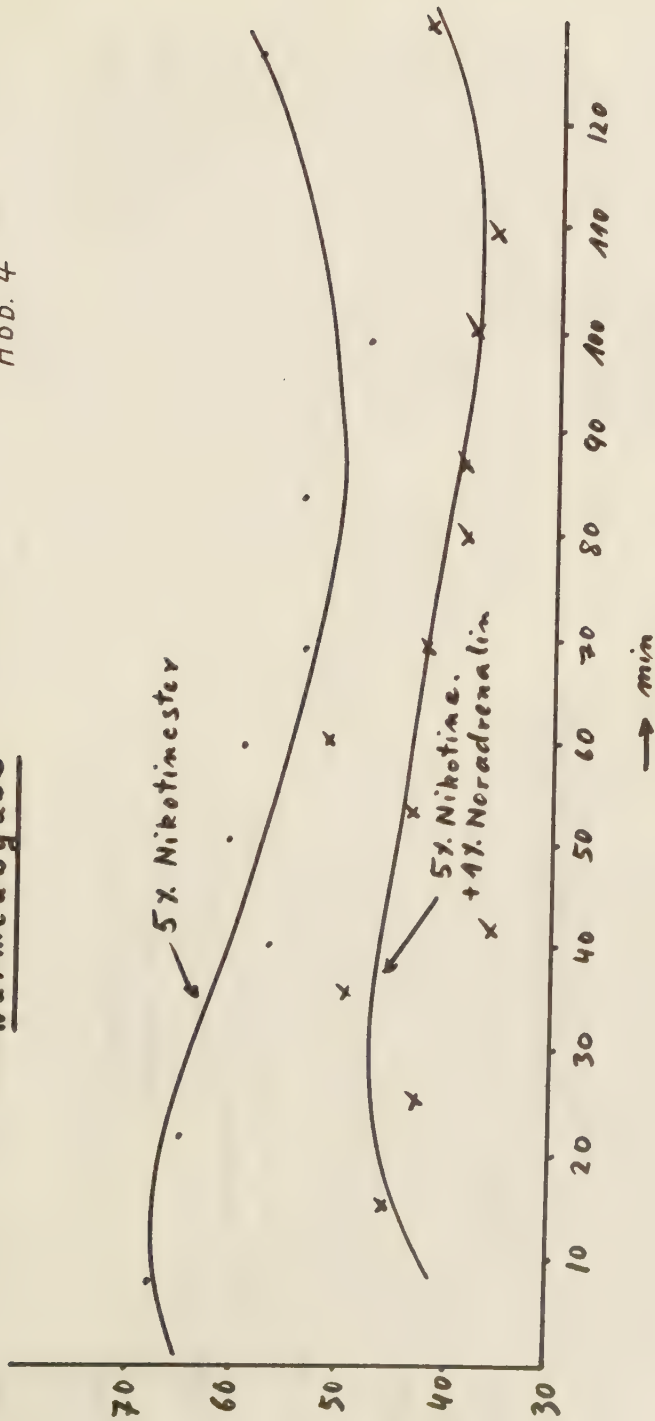
Hauttemperatur

Abb. 3



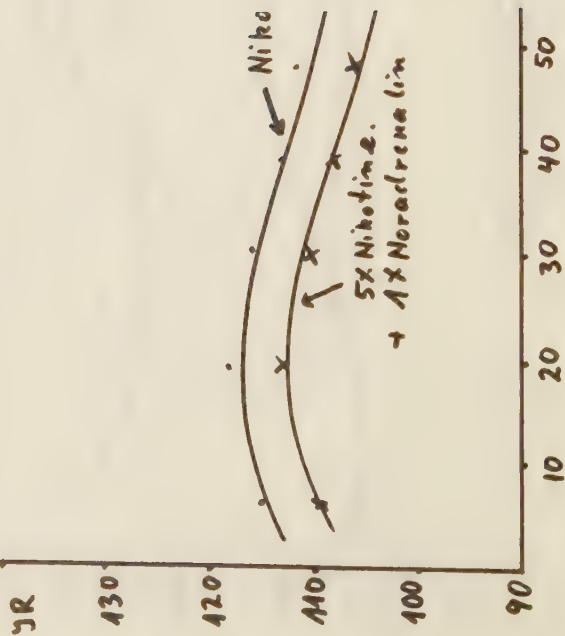
Wärmeabgabe

Abb. 4



Infrarot abstrahlung

Abb. 5



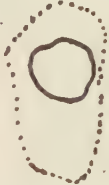
110 120

110 120

Abb. 6

Histaminlib. 2 Stunden nach 18 Stunden nach
 Rubrimenteinreibung Rubrimenteinreibung

48/80 50 γ 48/80 50 γ

Pat. ♂ 19 Jahre D.: Lues II	 314 mm ²	 Kern: 95 mm ² flache Quaddel: 455 mm ²	 254 mm ²
Pat. ♀ 51 Jahre D.: Granuloma pyogenicum	 294 mm ²	 444 mm ²	 540 mm ²

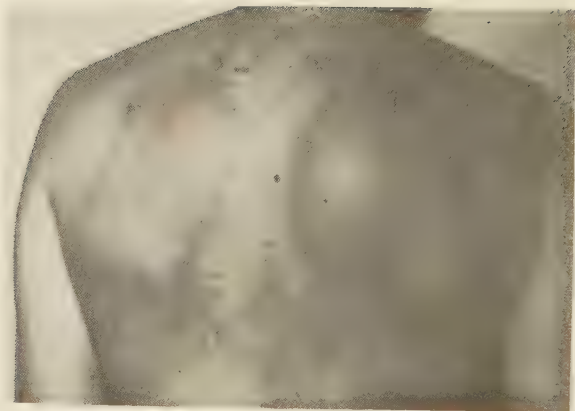


Abb. 7a

Pat. **Z**: vor der Applikation
mit Novadral



Abb. 7b

Pat. **Z**: 24 Stunden nach Novadral

(Aussparung des vorher auf Nikotin-
säurebenzylester hin urticariell
reagierenden Hautareals.)

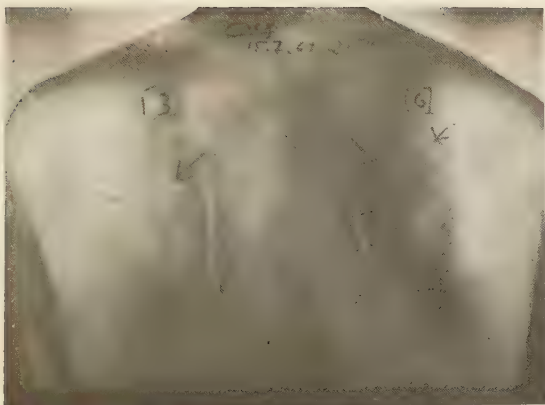


Abb. 8a

Pat. **Z** : deutlich verstärkter
Dermographismus im
Feld 6 (Nikotinsäure-
benzylester + Noradre-
nalin) gegenüber dem
Feld 3 (nur Nikotinsäu-
rebenzylester)



Abb. 8b

Pat. **Z** : mässige Unterbrechung
des urticariellen Der-
mographismus durch in-
tracutane Applikation
von Noradrenalin
(Piluarreaktion)

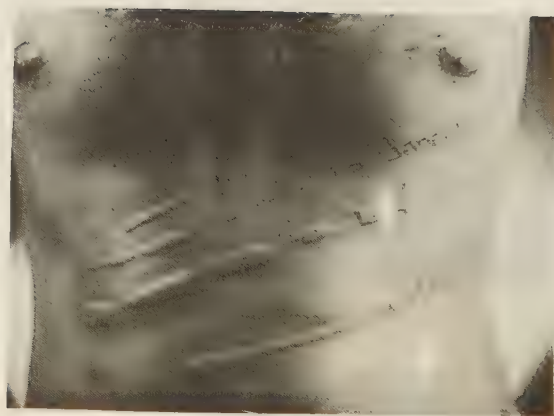


Abb. 9

Pat. O : Abschwächung der Urticaria
factitia unter Noradrenalin
(Novadral S.C.) in Ab-
hängigkeit von dem Zeit-
intervall nach Novadral

XI. LITERATURVERZEICHNIS

- Bart, S. and
Acherhmann, A.B.: Urticarial Dermographism.
Arch. of Derm., Vol. 94,
716-719 (1966)
- De Laus, F.V. and
Winkelmann, R.K.: Kinins in cold urtikaria
Arch. Derm. Vol. 98, 67-74 (1968)
- Duncan, W.C.,
Freemann, R.G. and
Heaton, Ch.L.: Cold Panniculitis
Arch. Derm. Vol. 94, 722-724 (1966)
- Gottstein, U., Yoo, D.J.
und Büttner, H.: C'l-Esterase und C'l-Esterase-
Inhibitor im Serum von Kranken
mit hereditärem genuinem Quincke-
Ödem.
Klin.Wochenschrift, Heft 5,
230-235 (1967)
- Grant, R.T., Pearson,
R.S.B. and Comeau, W.J.: Beobachtungen über eine Urticaria,
die durch Erregung, Anstrengung
und Körperwärme hervorgerufen wird.
Clin.Sci. 2, 266 (1935)
- Herxheimer, A.: The nervous pathway, mediating
cholinergic Urticaria.
Clin.Sci. 15, 195 (1956)
- Illig, L.: Die urticarielle Kältereaktion
als klinisches Modell für Unter-
suchungen zur Pathogenese und
Therapie der Urticaria.
Arch.f.Derm. u. Syph., Bd.195,
S.549 (1952/53)
- Illig, L.: Zur Pathogenese der cholinergi-
schen Urticaria
I. Klinische Beobachtungen und
histologische Untersuchungen.
Arch.f.klin.u.exp.Derm.,Bd.229,
S.231 (1967)
- Illig, L. und
Heinicke, A.: Zur Pathogenese der cholinergi-
schen Urticaria
II. Untersuchungen über die Be-
ziehungen der cholinergischen
Urticaria zur Schweiß-Sekretion
mit Hilfe von verschiedenen
Cholinimimetica .
Arch.f.klin.u.exp.Derm.,Bd.229,
S.285 (1967)

- Illig, L. und
Heinicke, A.: Zur Pathogenese der cholinergischen
Urticaria
III. Der Einfluß einer Hemmung der
Schweiß-Sekretion auf die
cholinergische Urticaria
Arch.f.klin.u.exp.Derm., Bd.229,
S.360 (1967)
- Illig, L. und
Heinicke, A.: Zur Pathogenese der cholinergischen
Urticaria
IV. Zur Frage einer echten Antigen-
Antikörperreaktion
Arch.f.klin.u.exp.Derm., Bd.229,
S.360 (1967)
- Illig, L. und
Heinicke, A.: Zur Pathogenese der cholinergischen
Urticaria
V. Zur pharmakologischen Beein-
flußbarkeit der Prausnitz-
Küstner-Reaktion und zur Her-
kunft des Antigens
Arch.f.klin.u.exp.Derm., Bd.230,
S. 34-47 (1967)
- Magnus, J.A. und
Thompson, R.H.S.: Cholinesterase levels in the skin
in cholinergic urticaria and
pruritus
Brit.J.Derm. 68, 283 (1956)
- Ryan, T.J.,
Shim-Young, N. and
Turk, J.L.: Delayed pressure urticaria
Br.J.Derm. 80, 485 (1968)
- Solomon, L.M. and
Leznoff, A.: Localized "Secondary" cold urticaria
Arch.Derm. Vol. 94, 156-159 (1966)
- Spector, W.G.: The acute inflammatory response
Annals of the New York Acad.of
Sciences, Vol. 116, Art. 3
- Stüttgen, G.: Urticarielle Streuphänomene bei
chemischen und physikalischen
lymphagogen Hautreaktionen und
ihre Beziehung zur cholinergischen
Urticaria
Arch.f.klin.u.exp.Derm., Bd.212,
100-112 (1960)
- Stüttgen, G. und
Atzwanger, P.: Zur urticariogenen Wirkung des
Schweißes
Hautarzt 12, 449-452 (1961)

- Stüttgen, G., Knoblich, I. und Schmidthaus, H.: Zahl und Morphe basophiler Leukocyten, deren Korrelation zu eosinophilen Leukocyten, Gammaglobulinen und Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit bei Dermatosen. Der Hautarzt, Heft 9, 388-394 (1968)
- Stüttgen, G., Gigli, I. und Harth, P.: Zur Verteilung und Hemmung estero-lytischer Dermoproteinasen beim Menschen. Arch.klin.exp.Derm.235, 9-15 (1969)
- Stüttgen, G., Richter, Sw. und Wildberger, D. unter Mitarbeit von Ollig, D.: Zur Erfassung biogener Amine in tierischer sowie menschlicher Haut und deren Tumoren mit dünn-schichtchromatographischer Methodik (nach Seiler)
I. Alkylamine, Colamin, Piperidin, Histamin, Spermin und Spermidin Arch.f.klin.u.exp.Derm. 230, 349-360 (1967)
- Stüttgen, G., Schön, H.-J. und Ollig, D.: Zur Erfassung biogener Amine in menschlicher Haut und deren Tumoren mit dünn-schichtchromatographischer Methode (nach Seiler)
II. Katecholamine (Dopamin, Nor-Adrenalin, Adrenalin) und 8-Phenyläthylamin Arch.f.klin.u.exp.Derm. 233, 33-43 (1968)
- Stüttgen, G., Leipnitz, E.M., Sya, R. und Ollig, D.: Zur Erfassung biogener Amine in tierischer und menschlicher Haut sowie deren Tumoren mit dünn-schichtchromatographischer Methodik (nach Seiler)
III. 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) Arch.f.klin.u.exp.Derm. 235, 1-8 (1969)
- Uvnäs, B.: Release processes in mast cells and their activation by injury Annals of the New York Acad. of Sciences, Vol. 116, Art. 3, S.883
- Winkelmann, R.K., Wilhelmj, C.M. and Horner, F.A.: Experimental Studies on Dermographism Arch.Derm. Vol. 92, 436-442 (1965)
- DeLaus, Frank, Winkelmann, R.K.: Kinins in Cold Urticaria Arch.Derm. Vol. 98, July 1968

- Winkelmann, R.K.,
Wilhelmj, C.M. and
Horner, F.A.: Experimental Studies on Dermo-
graphism
Arch. Dermat. Vol. 92, Oct. 1965
- Illig, L. und Kunick, J.: Klinik und Diagnostik der physi-
kalischen Urticaria, II. Teil
Hautarzt, Heft 11, Nov. 1969
- Illig, L. und Kunick, J.: Klinik und Diagnostik der physi-
kalischen Urticaria, III. Teil
Hautarzt, Heft 1, Jan. 1970
- Spier, J. und
Brandis, U.: Untersuchungen zur Spezifität des
isomorphen Reizeffektes beim Ekzem,
hervorgerufen durch Nikotinsäure-
ester.
Hautarzt, Heft 3, März 1967

Herrn Prof. Dr. Günter Stüttgen, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Freien Universität Berlin im Rudolf-Virchow-Krankenhaus, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für die zahlreichen Anregungen, die er mir in immer hilfsbereiter Weise bei der Durchführung der Arbeit gegeben hat.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des oben- genannten Instituts für die wertvolle Unterstützung.

Lebenslauf

Als sechstes Kind des Kaufmanns Said Rachid Beydou n und seiner Ehefrau Fitnat, geborene Beydoun, wurde ich am 29.10.1936 in Tripoli/Libanon geboren.

Zunächst besuchte ich die " Schule" Collège des Frères " und wechselte später zum " Collège National Orthodoxe " über, wo ich die Reifeprüfung " Baccalaureat Libanais " 1954/55 abgelegt habe .

Mein Studium begann ich zunächst an der " American University of Beirut " und später an der Universität Straßburg in der philosophischen Fachrichtung mit den Hauptfächern Psychologie und Literaturwissenschaft. Nach dem ich die deutsche Sprache am Goethe-Institut in Kochel am See erlernt hatte, setzte ich das Studium an der philosophischen Fakultät der Universitäten Kiel und Berlin mit den Fächern Politologie und Geschichte fort.

An den Universitäten Berlin, Kiel und Hamburg studierte ich Medizin.

Im Sommer 1963 übertrug ich Hunke's Buch "Unser arabisches Erbe" ins arabische.

Auf Vorschlag des Instituts für Hygiene untersuchte ich die Komplexfrage: hygienische Verhältnisse im Libanon.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Geschichte der Medizin, Berlin, befaßte ich mich mit dem Thema: "Ethische und psychosomatisch-medizinische Fragen in den Schriften Avicennas".

Am 25.1.1968 absolvierte ich an der Universität Hamburg das Staatsexamen.

Vom 1.2.1968 bis 31.1.1970 arbeitete ich als Pflicht-assistent auf verschiedenen Abteilungen in größeren Kliniken zuerst in Beirut und später in West-Berlin.

Seit dem 1.3.1970 bin ich als Assistenzarzt auf dem Gebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe tätig .

